

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. September 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/081161 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **G06F 19/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/050502

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Februar 2005 (07.02.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 008 197.2
18. Februar 2004 (18.02.2004) DE
10 2004 052 546.3
28. Oktober 2004 (28.10.2004) DE

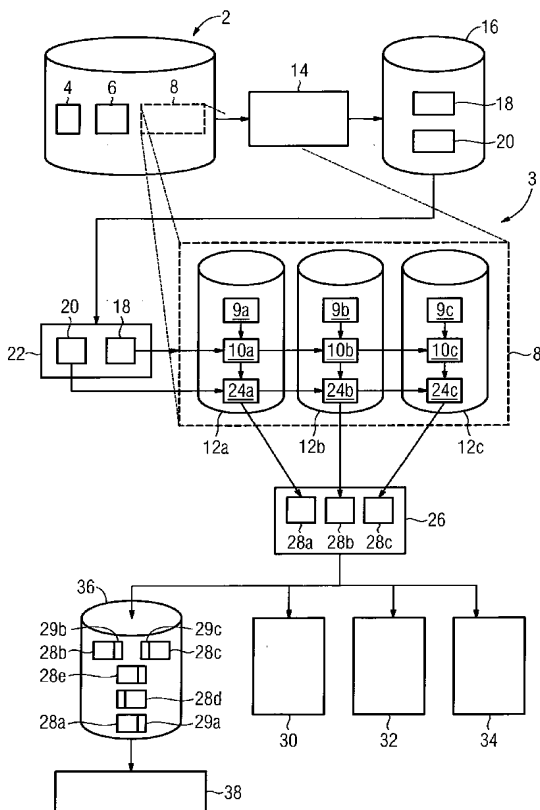
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
Wittelsbacherplatz 2, 80333 München (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ABRAHAM-FUCHS,**
Klaus [DE/DE]; Graslitzer Str. 17, 91058 Erlangen
(DE). **KUTH, Rainer** [DE/DE]; Sudetenring 39a, 91074
Herzogenaurach (DE). **RUMPEL, Eva** [DE/DE]; An-
ton-Bruckner-Str. 16, 91052 Erlangen (DE). **SCHMIDT,**
Markus [DE/DE]; Bucherstr. 39a, 90419 Nürnberg (DE).
SCHNEIDER, Siegfried [DE/DE]; Kulmbacher Str. 33,
91056 Erlangen (DE). **SCHREINER, Horst** [DE/DE]; Er-
langer Str. 63, 90765 Fürth (DE). **ZAHLMANN, Gudrun**
[DE/DE]; Johann-Mois-Ring 15a, 92318 Neumarkt (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR CARRYING OUT QUALITY CONTROL OF MEDICAL DATA RECORDS COLLECTED FROM
DIFFERENT BUT COMPARABLE PATIENT COLLECTIVES WITHIN THE BOUNDS OF A MEDICAL PLAN

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR QUALITÄTSKONTROLLE VON JE AN UNTERSCHIEDLICHEN, ABER
VERGLEICHBAREN PATIENTENKOLLEKTIVEN IM RAHMEN EINES MEDIZINISCHEN VORHABENS ERHOBENEN
MEDIZINISCHEN DATENSÄTZEN



(57) Abstract: The invention relates to a method for carrying out quality control of medical data records collected from different but comparable patient collectives within the bounds of a medical plan. This method comprises the following steps: for each data record, a quality control parameter assigned thereto is determined in the same manner, and; the quality control parameters are evaluated using comparison criteria.

(57) Zusammenfassung: Ein Verfahren zur Qualitätskontrolle von je an unterschiedlichen, aber vergleichbaren Patientenkollektiven im Rahmen eines medizinischen Vorhabens erhobenen medizinischen Datensätzen weist folgende Schritte auf: Für jeden Datensatz wird ein ihm zugeordneter Qualitätskontrollparameter auf gleiche Weise ermittelt. Die Qualitätskontrollparameter werden anhand von Vergleichskriterien ausgewertet.

WO 2005/081161 A2



(74) **Gemeinsamer Vertreter:** SIEMENS AKTIENGESSELLSCHAFT; Postfach 22 16 34, 80506 München (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW,

GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Beschreibung

Verfahren zur Qualitätskontrolle von je an unterschiedlichen,
aber vergleichbaren Patientenkollektiven im Rahmen eines
5 medizinischen Vorhabens erhobenen medizinischen Datensätzen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Qualitätskontrolle
von je an unterschiedlichen, aber vergleichbaren Patienten-
kollektiven im Rahmen eines medizinischen Vorhabens erhobenen
10 medizinischen Datensätzen.

Von Pharmakonzernen, Forschungseinrichtungen, staatlichen
oder anderen Einrichtungen des Gesundheitswesens werden medi-
zinische Vorhaben in Form von Untersuchungen, Outcome-
15 Analysen, Technologieassessments oder klinischen Studien ini-
tiert, um neue Medikamente, Behandlungsmethoden oder medizi-
nische Arbeitsabläufe an Patienten zu testen. Die Zahl der
Patienten, die an einem derartigen Vorhaben teilnehmen, kann
von einigen wenigen bis zu vielen Tausend variieren. Durch
20 die medizinischen Vorhaben sollen z.B. Wirksamkeit, Nutzen
oder Risiken des zu testenden Gutes ermittelt oder dessen of-
fizielle Zulassung vor einer staatlichen Institution erreicht
werden.

25 Im Rahmen derartiger Vorhaben werden eine Vielzahl von Daten
erhoben. Dies umfasst das gesamte Spektrum medizinisch-klini-
scher Daten von Textdaten (Patientenbefragung, Protokolle,
Diagnose) über Messwerterhebung (Blutdruck, Puls, Blutwerte)
bis hin zu Bilddaten (Röntgen, NMR). Um im Rahmen eines medi-
30 zinischen Vorhabens möglichst objektive, vergleichbare Daten
zu erhalten, ist das medizinische Vorhaben mit Durchführungs-
vorschriften behaftet, welche die Datenerhebung in verschie-
denen Detailgraden reglementieren. Im Falle klinischer Stu-
dien sind dies z.B. bis ins letzte Detail ausgearbeitete Stu-
35 dienprotokolle, im Rahmen eines Promotionsvorhabens freie
Vorgaben.

Die Datenerhebung wird in der Regel von verschiedenen Investigatoren, wie Kliniken, Forschungseinrichtungen oder Arztpraxen durchgeführt. Idealerweise erfolgt die Datenerhebungen an allen Patienten bei allen Investigatoren auf gleiche Weise gemäß den Durchführungsvorschriften und die Patienten weisen sämtlich bezüglich des Vorhabens gleiche Eigenschaften auf (Es ist z.B. unerheblich für die Untersuchung von Beinbrüchen, ob der Patient Brillenträger ist).

Alleine schon wegen der verschiedenen Investigatoren bzw. deren lokal unterschiedlicher Ansiedlung, verschiedenen das Vorhaben durchführenden bzw. dafür verantwortlichen Personen, verschiedenen Messgeräten usw. ergeben sich aber dennoch Unterschiede in der Datenerhebung. Außerdem lassen Durchführungsvorschriften oft noch Spielraum bei der Ermittlung der Daten. Ein erfahrener Spezialist wird immer Daten höherer Qualität ermitteln als ein Neuling. Oft werden betreffende medizinische Daten auch bewusst gefälscht, um dadurch bestimmte Vorteile zu erzielen oder es werden wissentlich gemäß Studienprotokoll ungeeignete Patienten für eine klinische Studie eingeschrieben.

Teilt man die gesamte, an ein und demselben Vorhaben beteiligte Patientenschaft in verschiedene Patientenkollektive, die z.B. je einem Investigator oder einer verantwortlichen Person o.ä. zu geordnet sind, so unterscheiden sich die jedem Patientenkollektiv zugeordneten Daten oft in ihrer Qualität, d.h. Protokolltreue, Einheitlichkeit, statistischen Streuungen usw..

Eine Kontrolle der Datenqualität durch Kontrolle jedes Erhebungsvorgangs ist faktisch weder durchführbar noch bezahlbar. Eine Qualitätsbewertung erfolgt heute in der Regel nach subjektiven Maßstäben bzw. Erfahrungswerten (z.B.: Investigator „A“ ist unter Pharmakonzernen bekannt für seine gute Protokolltreue bei der Datenerhebung). An den erhobenen Datensät-

zen finden heute, wenn überhaupt, höchstens stichprobenartige Überprüfungen statt.

5 Aufgrund der fehlenden Qualitätsbewertung der erhobenen Daten, können die Investigatoren selbst nicht objektiv in ihrer Qualität beurteilt, oder unter diesen z.B. ein Qualitätsranking erstellt oder erfolgsabhängige Vergütungsmodelle benutzt werden.

10 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Qualitätskontrolle für im Rahmen eines medizinischen Vorhabens erhobene medizinische Datensätze zu verbessern.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Qualitätskontrolle von je an unterschiedlichen, aber vergleichbaren Patientenkollektiven im Rahmen eines medizinischen Vorhabens erhobenen medizinischen Datensätzen, mit folgenden Schritten:
15 Für jeden Datensatz wird ein ihm zugeordneter Qualitätskontrollparameter auf gleiche Weise ermittelt. Die Qualitätskontrollparameter werden anhand von Vergleichskriterien ausgewertet.
20

Von vergleichbaren Patientenkollektiven wird angenommen, dass deren im Rahmen der Datenerhebung wesentliche Eigenschaften
25 identisch sind, z.B. gleiche Alters- und Geschlechtsstruktur, ethnische Zugehörigkeit, Blutgruppe, Krankheitsdiagnose, Begleiterkrankungen und Krankheitsstadium. Unterschiedlich bedeutet, dass sie sich aus unterschiedlichen Individuen als Patienten zusammensetzen und z.B. an verschiedenen Kliniken
30 angesiedelt sind oder von unterschiedlichen Ärzten betreut werden.

Als Qualitätskontrollparameter kommen nahezu sämtliche bekannten mathematisch-statistischen Parameter in Frage, die
35 aus Datensätzen extrahierbar sind, wie z.B. Mittelwert, Streuung, Varianz, Erwartungswert oder Trendanalyse bis hin zu Methoden der Bildverarbeitung oder Mustererkennungsmetho-

den, wie z.B. Erkennung und Charakterisierung von räumlichen Clustern in mehrdimensionalen Datensätzen.

Vergleichskriterien für die Auswertung der Qualitätskontrollparameter sind z.B. Prüfung auf Identität, Abweichungen, prozentuale erlaubte Toleranzen, Einhaltung vorgeschriebener Wertebereiche oder ähnliches. Die Wahl der Vergleichskriterien hängt von vielen Faktoren ab, z.B. ob etwas und wenn ja, was über die Qualitätskontrollparameter bekannt ist, ob
gleichartige Datensätze schon einmal erhoben und geprüft wurden oder eine derartige Erhebung erstmalig durchgeführt wird.

Die Erfindung beruht auf den folgenden Überlegungen: Vor allem bei der Erhebung großer Datenmengen ist die Qualität eines Einzeldatums in einem medizinischen Datensatz nicht bewertbar. Gerade wenn jedoch Daten über entsprechend große Patientenkollektive erhoben werden, wobei die Patientenkollektive von ihrer eigenschaftlichen Zusammensetzung gleich sind und die Daten auf gleiche Weise erhoben werden, so kann erwartet werden, dass viele statistische Größen der Datenmengen, die je einem Patientenkollektiv zugeordnet sind, idealerweise nahezu gleich sein sollten. Werden also größere Abweichungen festgestellt, so muss dies entweder an unterschiedlich zusammengesetzten Patientenkollektiven oder an unterschiedlicher Ausführung oder Umständen, Fehlern, Unachtsamkeiten oder ähnlichem bei der Datenerhebung liegen. Wie groß die hierbei tolerierbaren Unterschiede zwischen den statistischen Größen einzelner Patientenkollektive sind, hängt vom Einzelfall ab.

Da für jeden Datensatz, welcher je einem Patientenkollektiv zugeordnet ist, ein Qualitätskontrollparameter auf gleiche Weise ermittelt wird, ist bei tatsächlich gleicher Struktur der Patientenkollektive und vergleichbarer Datenerhebung, also gleicher Qualität der Datensätze davon auszugehen, dass die Qualitätskontrollparameter in etwa gleiche Werte liefern.

Durch die Auswertung der Qualitätskontrollparameter anhand der Vergleichskriterien kann nun entschieden werden, ob die Qualitätskontrollparameter mehr als zulässig voneinander abweichen oder nicht. Dabei ist es unerheblich wann die Qualitätskontrollparameter erhoben wurden, ob direkt beim Vergleich oder eventuell schon lange vorher. Wird keine Abweichung festgestellt, so kann aufgrund der gleichen Voraussetzungen, unter denen die Datensätze erhoben wurden, auch davon ausgegangen werden, dass z.B. alle Durchführungsvorschriften bei der Datenerhebung für die den beiden Datensätzen zugeordneten Patientenkollektive eingehalten wurden, dass keinerlei sonstige Einflüsse, welche die Daten beeinflussen könnten, unberücksichtigt blieben und dass die Datenqualität beider Datensätze gleich hoch ist.

Wird eine Abweichung der Qualitätskontrollparameter festgestellt, so kann z.B. bei nur zwei Datensätzen noch nicht darauf geschlossen werden, welcher Datensatz die bessere Datenqualität aufweist, sondern nur erkannt werden, dass Faktoren existieren, welche die Abweichung bedingen. Dies kann z.B. ein im Voraus nicht bedachter Aspekt sein, durch welchen sich die Patientenkollektive unterscheiden oder die Nichteinhaltung bzw. unterschiedliche Einhaltung von Vorschriften bei der Datenerhebung bei einem Patientenkollektiv sein. An dieser Stelle sind dann weitere fallspezifische Untersuchungen und Überlegungen notwendig, um die Ursachen der Unterschiede zu erforschen und zu ermitteln, welcher Datensatz korrekt und welcher unter falschen Bedingungen aufgenommen wurde.

Bei Vorhandensein vieler Patientenkollektive kann meist ermittelt werden, welche Datensätze „Ausreißer“ bilden und somit als fehlerhaft bzw. minder qualitativ einzustufen sind. Die anderen Datensätze sind dann als korrekt und qualitativ hochwertig anzusehen.

Bisher nicht erkannt Kausalketten, die zu systematischen Unterschieden in Datensätzen verschiedener Patientenkollektive

führen, können so aufgedeckt werden. Derartige Unterschiede können benutzt werden, um neue Qualitätskontrollparameter für ein laufendes oder zukünftiges Vorhaben auszuwählen.

- 5 Das Verfahren kann jederzeit, nicht nur am Ende eines Vorhabens, sondern auch z.B. als Meilenstein in der Anfangsphase des Vorhabens durchgeführt werden. So kann z.B. eine Zwischenanalyse der bisher erhobenen Daten ausgeführt werden, um abzuschätzen, ob das Vorhaben erfolgreich sein wird oder
10 nicht, Durchführungsvorschriften zu bekräftigen oder zu korrigieren oder Zwischenberichte anzufertigen.

Für jeden Datensatz kann anhand von Qualitätskriterien ein Qualitätsmaß aus dem ihm zugeordneten Qualitätskontrollparameter ermittelt werden. Ein Qualitätskriterium kann z.B. ein
15 Sollwert in Form eines Wertes oder Wertebereiches für einen Qualitätskontrollparameter sein. Qualitätsmaß ist dann z.B. die Abweichung des tatsächlichen Wertes des Qualitätskontrollparameters vom Sollwert. Durch die ermittelten Qualitätsmaße kann für verschiedene Datensätze eine Qualitätsreihenfolge erstellt werden, welche die Qualität der Datenerhebung des entsprechenden Datensatzes bzw. des zugehörigen Patientenkollektivs widerspiegelt.

- 25 Qualitativ minderwertige Daten können so z.B. von der endgültigen Auswertung des Vorhabens ausgeschlossen werden oder es können für Qualitätskontrollparameter „typische“ Grenzwerte, Erwartungswerte oder Mittelwerte für künftige Vorhaben festgelegt werden.

30

Die Ermittlung derartiger Qualitätsmaße kann z.B. im Rahmen einer klinischen Studie kurz nach deren Start an den ersten 10% der ermittelten Datensätzen durchgeführt werden, um ggf. Studienprotokolle, Studienorte, Investigatoren oder ähnliches
35 nachzubessern oder zu wechseln, falls sich herausstellt, dass die tatsächlich erreichte Datenqualität nicht den gewünschten Qualitätskriterien, also Erfordernissen entspricht. Ist das

Qualitätsmaß eines bestimmten Datensatzes zu gering, kann dieser von der restlichen Datenverarbeitung, also der Auswertung des medizinischen Vorhabens ausgeschlossen werden und als ungültig gekennzeichnet werden. Das Qualitätsmaß kann
5 ebenso benutzt werden, um dem gerade durchgeführten Vorhaben folgende, ähnliche medizinische Vorhaben zu verbessern.

Für die Qualitätskontrollparameter können dem medizinischen Vorhaben zugeordnete Grenzwerte festgelegt werden. Das Qualitätsmaß der Datensätze wird dann anhand der Grenzwerte ermittelt. Werden z.B. im Rahmen des medizinischen Vorhabens als
10 medizinische Datensätze Röntgenbilder erhoben, so können mittels Methoden der Bildverarbeitung z.B. sämtliche Röntgenbilder ausgeschlossen werden, welche nicht die gewünschte Körperregion des Patienten in ihrer Gänze enthalten. Nur Röntgenbilder, die diese enthalten, werden als geeignet für die Studie qualifiziert. Auch kann z.B. vor Beginn einer klinischen Studie festgelegt werden, dass der Mittelwert eines bestimmten Blutwertes aller Patienten innerhalb gewisser
15 Schranken liegen muss. Weicht der Mittelwert ab, so deutet dies auf fälschlich eingeschriebene Patienten oder falsche Meßmethoden hin. Ein weiteres Beispiel ist die Erkennung von technisch nicht möglichen Rauschspektren in Daten, die auf künstlich erzeugte Daten schließen lassen. Betrügerisch gefälschte Datenerhebungen können so entlarvt werden.
20
25

Meist werden die medizinischen Daten von Verantwortlichen erhoben oder zumindest die Erhebung von diesen überwacht. Ein Verantwortlicher kann eine Person, z.B. ein studienverantwortlicher leitender Arzt an einem Klinikum oder eine Institution, z.B. ein Investigator in Form einer Klinik sein. Werden die medizinischen Datensätze von Verantwortlichen erhoben, so können die den Datensätzen zugeordneten Qualitätsmaße den Verantwortlichen zugeordnet werden. Durch die Zuordnung
30 eines Qualitätsmaßes zu einem Verantwortlichen ist es z.B. möglich, eine qualitätsabhängige Vergütung des Verantwortlichen für das durchgeführte medizinische Vorhaben oder ein

Benchmarking von Verantwortlichen durchzuführen, eine Datenbank zuverlässiger und weniger zuverlässiger Verantwortlicher anzulegen oder den Ausschluss von qualitativ minderwertigen Verantwortlichen aus künftigen Vorhaben vorzunehmen.

5

Mit den Verantwortlichen oder Investigatoren können z.B. Zielvorgaben für Qualitätskontrollparameter festgelegt werden und so etwa eine erfolgsabhängige Bezahlung vereinbart werden. Modelle sind z.B.: Je nach Qualität der abgelieferten Daten erfolgt die Bezahlung nach festen Sätzen. Oder der beste Investigator erhält den vollen Betrag, alle anderen prozentual dem Qualitätsmaß entsprechend einen Anteil der vollen Summe.

10

15

Die den Datensätzen zugeordneten Qualitätsmaße können in einer Datenbank abgelegt werden. Zusammen mit jedem Qualitätsmaß wird eine diesem zugeordnete Beschreibung in der Datenbank abgelegt. Die Beschreibung enthält hierbei Charakteristiken des Patientenkollektivs, des medizinischen Vorhabens, der Erhebung der Datensätze und der Ermittlung der Qualitätskontrollparameter etc. Somit steht neben dem Qualitätsmaß auch Information zur Verfügung, nämlich anhand welcher Methoden und Umstände es ermittelt wurde.

20

25

Dies ermöglicht, dass Qualitätsmaße der Datenbank auch für später erhobene Datensätze an anderen Patientenkollektiven als Referenzwerte zur Verfügung stehen, da die Vergleichbarkeit der Patientenkollektive und der Ermittlung der Qualitätskontrollparameter auch dann noch gewährleistet werden können, wenn die ursprünglichen Datensätze, aus denen das in der Datenbank abgelegte Qualitätsmaß ermittelt wurde, nicht mehr vorhanden sind. So kann im Laufe der Jahre eine Datenbank aufgebaut werden, welche immer mehr Patientenkollektive, Investigatoren, Studiensites, Verantwortliche etc. zueinander in qualitätsmäßige Beziehung setzt. So entsteht z.B. ein Ranking für zukünftige Studien, welches über die Zuverlässigkeit von Investigatoren informiert.

30

35

Die Datensätze können im Verlauf eines klinischen Workflows ermittelt werden. Der klinische Workflow wird dann abhängig von den ermittelten Qualitätskontrollparametern ausgeführt.

5 Die Qualitätskontrollparameter können somit als Entscheidungskriterium oder Trigger in einem elektronischen Workflow-Management-Systemen eingesetzt werden. Wird z.B. im Rahmen einer bestimmten klinischen Studie ein Investigator als unzuverlässig oder betrügerisch aus dieser ausgeschlossen, so
10 kann dieser Trigger-Impuls in sämtlichen anderen laufenden Studien den entsprechenden Investigator mit sofortiger Wirkung kündigen oder die Suche nach einem Ersatzinvestigator starten.

15 Das erfindungsgemäße Verfahren kann in einem Qualitätsmanagementsystem implementiert werden, welches dann z.B. ein Toolset enthält, das alle sinnvollen mathematisch-statistischen Methoden zur Ableitung von Qualitätskontrollparametern enthält. Das Toolset kann dann auf zwei oder mehrere Datensätze
20 von Patientenkollektiven angewendet werden. Die schnelle und einfache Auswertung eines durchgeführten, laufenden oder zukünftigen medizinischen Vorhabens bzw. dessen Entwurfs ist hierdurch wesentlich vereinfacht.

25 Haben die medizinischen Datensätze bzw. die Datenbanken medizinischer Vorhaben standardisiertes Format, so kann mit Hilfe eines entsprechenden Qualitätsmanagementsystems über eine geeignete angepasste standardisierte Schnittstelle per einfachem Mausklick jedwedes über Datenbanken erreichbare Vorhaben
30 ausgewertet und bewertet werden. So sind keine weiteren arbeits- und zeitaufwändigen Eingaben, Formatierungen oder Datentransfers mehr nötig. Die Überprüfung kann noch schneller und einfacher durchgeführt werden.

35 Für eine weitere Beschreibung der Erfindung wird auf die Ausführungsbeispiele der Zeichnungen verwiesen. Es zeigen, jeweils in einer schematischen Darstellung:

Fig. 1 das Ablaufdiagramm bei der Qualitätskontrolle einer klinischen Studie,

Fig. 2 den zeitlichen Verlauf des Blutdrucks eines einzelnen Patienten.

Fig. 1 liegt das Beispiel einer einjährigen klinischen Studie 3 zugrunde, in deren Rahmen unter anderem der Blutdruckwert von Patienten ermittelt wird. Die Studie wird gleichzeitig von drei Investigatoren bzw. Studiensites in den USA durchgeführt. Die drei Investigatoren sind eine Klinik 12a in New York's Bronx, eine Klinik 12b in Florida und eine Klinik 12c in Beverly Hills, LA. Für alle drei Investigatoren, also Kliniken 12a-c gelten die selben Ein-/Ausschlusskriterien zur Einschreibung von Patienten für die Studie. Nach Meinung eines mit dem Studiendesign betrauten Expertengremiums sind die Patientenkollektive 9a-c, bestehend jeweils aus den von den jeweiligen Kliniken 12a-c angeworbenen bzw. eingeschriebenen Patienten, in den gewählten Kliniken 12a-c hinsichtlich der zu erwartenden Blutdruckwerte vergleichbar. Hierzu hat das Expertengremium versucht, sämtliche Einflussfaktoren auf den Blutdruckwert von Patienten in den Ein-/Ausschlusskriterien zu berücksichtigen.

Die Vergleichbarkeit der Blutdruckwerte ist für die Studie 3 von entscheidender Bedeutung. Aus diesem Grund sind für die Blutdruckmessung im Studienprotokoll standardisierte Bedingungen vorgeschrieben. Außerdem soll eine Qualitätskontrolle der erhobenen Blutdruckdaten durchgeführt werden.

Vor Beginn der Studie legt das Expertengremium deshalb fest, dass im Verfahren zur Qualitätskontrolle als Qualitätskontrollparameter für die ermittelten, die Blutdruckwerte der Patienten enthaltenden Datensätze 10a-c, jeweils der Mittelwert sämtlicher Blutdruckwerte eines Datensatzes 10a-c bestimmt wird. Als Vergleichskriterium wird festgelegt, dass

die Mittelwerte nicht mehr als 5% voneinander abweichen dürfen.

Das in Fig. 1 dargestellte Verfahren zur Qualitätskontrolle wird einen Monat nach Start der klinischen Studie durchgeführt, um eine Bestandsaufnahme durchzuführen und anhand der Blutdruckwerte zu entscheiden, ob alle drei Kliniken 12a-c qualitativ hinreichend gute Daten liefern. Der Geldgeber der Studie, ein Pharmakonzern, hat mit den Kliniken 12a-c eine erfolgsabhängige Bezahlung nach Abschluss der Datenerhebung vereinbart.

Fig. 1 zeigt eine der Studie 3 zugeordnete Studiendatenbank 2, in der der „Mittelwert“ 4 als Qualitätskontrollparameter und der Wert der Toleranzgrenze 6 von 5% als Vergleichskriterium gespeichert sind. In der Studiendatenbank 2 sind außerdem sämtliche in den ersten vier Wochen der Studie aufgenommenen Blutdruckdaten 8 gespeichert, welche in Fig. 1 nochmals vergrößert in gestrichelter Umrandung dargestellt sind. Die Blutdruckdaten 8 gliedern sich demnach auf in die drei Datensätze 10a-c, die den drei Kliniken 12a-c zugeordnet sind, da sie an deren jeweiligen Patientenkollektiven 9a-c erhoben wurden.

In einem Startschritt 14 wird aus der Studiendatenbank 2 die Information bezogen, daß für die durchzuführende Qualitätskontrolle als Qualitätskontrollparameter der „Mittelwert“ 4 zu benutzen ist und als Vergleichskriterium die Toleranzgrenze 6 von 5% zu verwenden ist. Aus einer Datenbank 16, welche eine Vielzahl von für Qualitätskontrollen zur Verfügung stehenden mathematisch-statistischen Auswertemethoden enthält, werden daraufhin zwei Methoden „Mittelwertbildung“ 18 und „Prozentualer Vergleich“ 20 als geeignete Methoden ausgewählt.

In einem Auswerteschritt 22 wird zunächst die Mittelwertbildung 18 jeweils auf einen der Datensätze 10a-c angewandt und

hieraus der jeweilige Qualitätskontrollparameter, also der Mittelwert 24a-c aus sämtlichen Blutdruckwerten der Datensätze 10a-c ermittelt. Anschließend werden über den prozentualen Vergleich 20 alle Mittelwerte 24a-c miteinander verglichen: Es ergibt sich, dass die Mittelwerte 24b und 24c um 3%
5 voneinander abweichen und der Mittelwert 24a um 12% bzw. 15% höher liegt als die beiden anderen Mittelwerte 24b,c.

Da der Mittelwert 24a weiter als die Toleranzgrenze 6 von 5%
10 von den Mittelwerten 24b,c abweicht, werden in einem weiteren Auswerteschritt 26 die bisher ermittelten Ergebnisse von dem mit der klinischen Studie beauftragten Expertengremium diskutiert und die folgende Ursachenforschung betrieben.

15 Es ist davon auszugehen, daß die Kliniken 12b,c qualitativ hochwertige und die Klinik 12a minderwertige Daten abliefert. Zunächst werden die Blutdruckmessgeräte in den Kliniken 12a-c kontrolliert und deren Kalibrierung überprüft. Die Kalibrierung ist in Ordnung, kann also nicht zu fehlerhaften Werten
20 führen.

Als nächster Schritt werden die Messverfahren überprüft, wobei sämtliche in den Studiensites 12a-c mit der Durchführung der Studien beauftragten Verantwortlichen bestätigen, dass
25 die Blutdruckmanschette jeweils richtig angelegt wurde und die Messung nicht nach körperlicher Anstrengung, sondern nach der vorgeschriebenen Mindestruhepause von 10 Minuten an Patienten bestimmt wurde.

30 Das Expertengremium ermittelt schließlich folgendes: Das Einzugsgebiet der Studiensite 12a, also New York's Bronx betrifft Patienten aus einer deutlich sozial schwächeren Schicht als bei den beiden anderen Studiensites 12b und 12c. Die Grunderkrankung Diabetes, welche zu Bluthochdruck führt
35 und in sozial schwächeren Bevölkerungsgruppen deutlich häufiger anzutreffen ist, ist im Einzugsbereich der Klinik 12a wesentlich häufiger anzutreffen. Das Studienprotokoll der kli-

nischen Studie schreibt zwar vor, dass nur Patienten ohne Diabetes an der Studie teilnehmen dürfen. Das Patientenkollektiv 9a der Klinik 12a sollte aber genauer überprüft werden.

- 5 Eine detaillierte Überprüfung der Patientenakten des Patientenkollektivs 9a ergibt, dass in der Klinik 12a 40% der für die Studie 3 eingeschriebenen Patienten Diabetes aufweisen und somit fälschlicherweise eingeschrieben wurden.
- 10 Eine erneute Datenanalyse des Datensatzes 10a unter Ausschluss der Daten sämtlicher Diabetespatienten ergibt über die Mittelwertbildung 18 einen neuen Mittelwert 24a, welcher ebenfalls nur um 2% und 1% von den Mittelwerten 24b,c abweicht. Da nun alle drei Mittelwerte 24a-c innerhalb der To-
- 15 leranzgrenze 6 liegen, geht das Expertengremium davon aus, daß nun die Studie 3 korrekt durchgeführt werden kann, da die Patientenkollektive der Studiensites 12a-c nun nachgewiesenermaßen tatsächlich vergleichbar sind. Das mit dem Studiendesign betraute Expertengremium hatte den Zusammenhang zwischen sozialer Schicht, Diabetes und Bluthochdruck beim ursprünglichen Studiendesign nicht bedacht.
- 20

Die Ergebnisse des prozentualen Vergleichs 22 (12%,3%,3%) an den ursprünglich ermittelten Mittelwerten 24a-c werden als

25 Qualitätskriterien 28a-c den Kliniken 12a-c zugeordnet. Abhängig von den Qualitätskriterien 28a-c werden folgende Maßnahmen ausgelöst: Die Bezahlung 30 der Klinik 12a wird wegen der Abweichung von 12% (Qualitätskriterium 28a) auf 88% des ursprünglich vereinbarten Preises reduziert. Dieser Betrag

30 wird außerdem noch mal auf 60% reduziert, da 40% ungeeignete Studienteilnehmer eingeschrieben wurden, deren Daten nicht verwertbar sind.

Die Bezahlung der beide Kliniken 12b,c erfolgt wegen der Ab-

35 weichungen von je 3%, also unterhalb der Toleranzgrenzen 6 von 5%, in voller Höhe. Wegen je 2% eingeschriebener ungeeig-

neter Teilnehmer (nachträglich auch dort kontrollierter Diabetikeranteil), erfolgt schließlich eine Bezahlung zu 98%.

In der Datenauswahl 32 werden aus allen drei Datensätzen 10a-c nur diejenigen in die Studiendatenbank 2 endgültig übernommen, deren zugeordnete Teilnehmer nicht an Diabetes erkrankt waren. Die restlichen Daten werden von der Studienausswertung ausgeschlossen.

Da die klinische Studie 3 im Folgejahr nochmals durchgeführt werden soll, wird in einem Modifikationsschritt 34 das Studienprotokoll dahingehend geändert, dass als zusätzliches Einschlusskriterium für Patienten die Zugehörigkeit zu einer gehobenen sozialen Schicht aufgenommen wird.

In einer Ranking-Datenbank 36 werden außerdem die Kliniken 12b,c als äußerst zuverlässige Investigatoren mit ihren Qualitätskriterien 28b,c von 97% (100-3%) in einer Rangliste oben eingestuft. Der Investigator 12a wird mit seinem Qualitätskriterium 28a von 88% (100-12%) am unteren Ende der Liste gespeichert. Er rangiert hiermit weit unterhalb anderer Investigatoren, deren Qualitätskriterien 28d,e in früheren Studien ermittelt wurden und höher liegen. Außerdem wird jedem Qualitätskriterium 28a-c eine Beschreibung 29a-c zugeordnet, die die genaue Ermittlung der Qualitätskriterien 28a-c, die Struktur, Zusammensetzung, Eigenschaften usw. der betreffenden Patientenkollektive 9a-c enthält.

In einem Auswahlsschritt 38 für die nächstes Jahr nochmals durchzuführende klinische Studie 3 werden die drei Investigatoren 28b,c,e gewählt, da diese am zuverlässigsten bewertet wurden. Die Investigatoren 28a,d werden für die folgende Studie nicht mehr ausgewählt.

Alternativ könnte in obigem Verfahren statt der Mittelwertbildung auch folgende Überprüfung bei sonst gleichem Verfahrensablauf durchgeführt werden: Wird im Lauf der Studie 3 den

Patienten ein blutdrucksenkendes Mittel verabreicht, so ist zu erwarten, daß die Blutdruckkurve eines einzelnen Patienten (tägliche Messung des Blutdruckwertes), stetig sinkt. Dennoch wird eine gewisse Streuung (Rauschen) der Messwerte zu erwarten sein. Fig. 2 zeigt die ideal erwartete Kurve 50 des Blutdrucks P. 52 über der Zeit t 54 der Studiendauer für einen einzelnen Patienten aufgetragen. Der tatsächlich an dem Patienten gemessene Verlauf 56 des Blutdrucks weist eine Streuung 58 um die ideale Kurve 50 auf.

10

Der Mittelwert aller Streuungen 58 aller Patienten der Patientenkollektive 9a-c über große Patientenkollektive gemittelt, sollte für alle vergleichbaren Patientenkollektive 9a-c wieder gleich sein. Wird nun mit obigem Verfahren eine Streuung ermittelt, die deutlich größer ist als die mittlere Streuung bei allen anderen Patientenkollektiven, so deutet dies auf einen systematischen Messfehler hin.

15

Ist dagegen die Streuung eines Patientenkollektivs deutlich kleiner als bei allen anderen, deutet dies auf „zu glatte“ Blutdruckkurven und damit ebenfalls Messfehler oder gar „geschummelte“, also Fantasiemesswerte hin.

20

Patentansprüche

1. Verfahren zur Qualitätskontrolle von je an unterschiedli-
chen, aber vergleichbaren Patientenkollektiven (9a-c) im Rah-
men eines medizinischen Vorhabens (3) erhobenen medizinischen
Datensätzen (10a-c), mit folgenden Schritten:
 - für jeden Datensatz (10a-c) wird ein ihm zugeordneter Qua-
litätskontrollparameter (24a-c) auf gleiche Weise ermittelt,
 - die Qualitätskontrollparameter (24a-c) werden anhand von
Vergleichskriterien (6) ausgewertet.
2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem:
 - anhand von Qualitätskriterien (20) für jeden Datensatz
(10a-c) ein Qualitätsmaß (28a-c) aus dem ihm zugeordneten
Qualitätskontrollparameter (24a-c) ermittelt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, bei dem:
 - dem medizinischen Vorhaben (3) zugeordnete Grenzwerte für
die Qualitätskontrollparameter (24a-c) festgelegt werden,
 - das Qualitätsmaß (28a-c) der Datensätze (10a-c) anhand der
Grenzwerte ermittelt wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 oder 3, bei dem:
 - die Datensätze (10a-c) von Verantwortlichen (12a-c) erhoben
werden,
 - die den Datensätzen (10a-c) zugeordneten Qualitätsmaße
(28a-c) den Verantwortlichen (12a-c) zugeordnet werden.
5. Verfahren nach Anspruch 4, bei dem:
 - die Verantwortlichen (12a-c) für die Durchführung des Vor-
habens (3) den ihnen zugeordneten Qualitätsmaßen (28a-c) ent-
sprechend vergütet werden.
6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, bei dem:
 - die Verantwortlichen (12a-c) in einer Rangfolge-Datenbank
(36) entsprechend der ihnen zugeordneten Qualitätsmaße (28a-
c) eingetragen werden.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 4, 6, bei dem:
- die den Datensätzen (10a-c) zugeordneten Qualitätsmaße (28a-c) in einer Datenbank (36) abgelegt werden,
- 5 - zusammen mit jedem Qualitätsmaß (28a-c) eine diesem zugeordnete Beschreibung (29a-c) in der Datenbank abgelegt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 7, bei dem:
- als Beschreibung (29a-c) das dem Qualitätsmaß zugeordnete
- 10 Patientenkollektiv (9a-c) charakterisierende Daten in der Datenbank abgelegt werden.
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem:
- die Datensätze (10a-c) im Verlauf eines klinischen
- 15 Workflows ermittelt werden,
 - ein elektronisches Workflow-Management-System den klinischen Workflow abhängig von den ermittelten Qualitätskontrollparametern (28a-e) steuert.

20 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem:

 - anhand der ermittelten Qualitätskontrollparameter (28a-e) die Durchführungsvorschriften des aktuellen oder eines zukünftigen medizinischen Vorhabens (3) festgelegt werden.

25 11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem:

 - Qualitätskontrollparameter (24a-c), Vergleichskriterien (6)

30 und diesen zugeordnete Auswertemethoden für verschiedene medizinische Vorhaben (3) als Objekte in einem Toolset hinterlegt sind,
 - für die Qualitätskontrolle eines bestimmten medizinischen Vorhabens (3) geeignete Objekte aus dem Toolset ausgewählt

35 und verwendet werden.

1/2

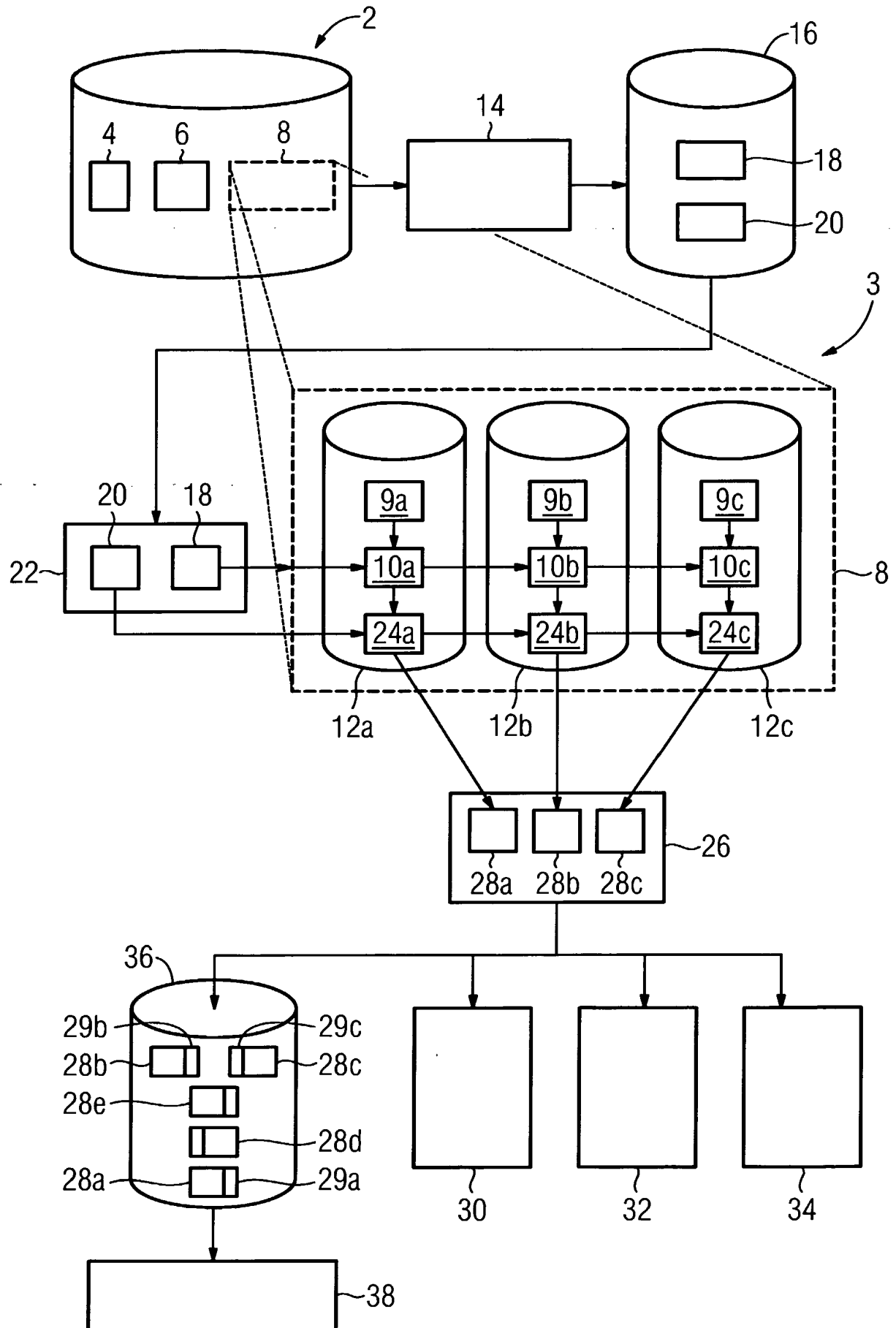


FIG 2

